

DÉRIVÉS DU 4-PHENYLTHIAZOLE ET DU 4-PHENYLIMIDAZOLE ET LEUR UTILISATION COMME  
MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES, LA DOULEUR ET  
L'ÉPILEPSIE

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du 4-phénylthiazole et du 4-phénylimidazole et leur utilisation en tant que médicaments. Lesdits médicaments sont destinés à inhiber les monoamine oxydases (MAO) et/ou la peroxydation lipidique et/ou à agir en tant que modulateurs des canaux sodiques.

- 5 Les composés de l'invention présentent souvent 2 ou 3 des activités citées ci-dessus, lesquelles leur confèrent des propriétés pharmacologiques avantageuses.

En effet, compte tenu du rôle potentiel des MAO et des ROS (« *reactive oxygen species* » ou espèces réactives de l'oxygène, à l'origine de la peroxydation lipidique) en physiopathologie, les nouveaux dérivés de la présente invention peuvent produire des  
10 effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces enzymes et/ou ces espèces radicalaires sont impliquées. Notamment :

- les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurologiques où l'on peut notamment citer la maladie de Parkinson, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'infarctus cérébral, l'hémorragie  
15 sub arachnoïde, l'épilepsie, le vieillissement, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, la douleur ;
- la schizophrénie, les dépressions, les psychoses ;
- les troubles de la mémoire et de l'humeur ;
- 20 • les pathologies comme par exemple la migraine ;
- les troubles du comportement, la boulimie et l'anorexie ;
- les maladies auto-immunes et virales comme par exemple le lupus, le sida, les infections parasitaires et virales, le diabète et ses complications, la sclérose en plaques.
- 25 • l'addiction aux substances toxiques ;
- les pathologies inflammatoires et prolifératives ;

- et plus généralement toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et/ou une participation des MAO.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication des ROS (*Free Radic. Biol. Med.* (1996) **20**, 675-705 ; *Antioxid. Health. Dis.* (1997) **4** (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) ainsi que l'implication des MAO (Goodman & Gilman's : *The pharmacological basis of therapeutics* , 9th ed., 1995, 431-519).

L'intérêt d'une combinaison des activités inhibitrice de MAO et inhibitrice de la peroxydation lipidique est par exemple bien illustré dans la maladie de Parkinson. Cette pathologie est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatal dont la cause serait en partie liée à un stress oxydatif dû aux ROS. De la dopamine exogène à partir de L Dopa est utilisé en thérapeutique afin de maintenir des taux suffisants de dopamine. Les inhibiteurs de MAO sont aussi utilisés avec la L Dopa pour éviter sa dégradation métabolique mais n'agissent pas sur les ROS. Des composés agissant à la fois sur les MAO et les ROS auront donc un avantage certain.

Par ailleurs, le caractère de modulateur des canaux sodiques est très utile pour des indications thérapeutiques comme :

- le traitement ou la prévention de la douleur, et notamment :
  - ❖ des douleurs post-opératoires,
  - ❖ de la migraine,
  - ❖ des douleurs neuropathiques telles que la névralgie du trijumeau, la douleur post-herpétique, les neuropathies diabétiques, les névralgies glossopharyngiennes, les radiculopathies et neuropathies secondaires à des infiltrations métastatiques, l'adiposis dolorosa et les douleurs liées aux brûlures,
  - ❖ des douleurs centrales consécutives aux accidents cérébraux vasculaires, lésions thalamiques et sclérose en plaques, et
  - ❖ des douleurs chroniques inflammatoires ou liées à un cancer ;
- le traitement de l'épilepsie ;
- le traitement de troubles liés à la neurodégénération, et en particulier :
  - ❖ des accidents cérébraux vasculaires,
  - ❖ du traumatisme cérébral, et
  - ❖ de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique ;
- le traitement des troubles bipolaires et du syndrome du colon irritable.

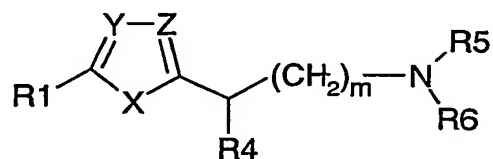
Les avantages concrets de la présence dans un composé d'au moins une de ces activités ressortent donc clairement de ce qui précède.

La demande de brevet européen EP 432 740 décrit des dérivés d'hydroxyphénylthiazoles, lesquels peuvent être utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires, en particulier les maladies rhumatismales. Ces dérivés d'hydroxyphénylthiazoles montrent des propriétés de piègeurs de radicaux libres et d'inhibiteurs du métabolisme de l'acide arachidonique (ils inhibent la lipoxigénase et la cyclooxygénase).

D'autres dérivés d'hydroxyphénylthiazoles ou d'hydroxyphényloxazoles sont décrits dans la demande de brevet PCT WO 99/09829. Ceux-ci possèdent des propriétés analgésiques.

Un certain nombre de dérivés du 4-phénylimidazole ont par ailleurs été décrits par la demanderesse dans la demande de brevet PCT WO 99/64401 comme agonistes ou antagonistes de la somatostatine. Lesdits dérivés d'imidazoles possèdent cependant des propriétés thérapeutiques dans des domaines différents de ceux indiqués ci-dessus (la suppression de l'hormone de croissance et le traitement de l'acromégalie, le traitement de la resténose, l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et la prévention des saignements gastro-intestinaux notamment).

Par ailleurs, les composés de formule générale (A1)



(A1)

dans laquelle

R1 représente l'un des radicaux aryle, hétéroaryle, aralkyle ou cycloalkyle optionnellement substitués par un à trois substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical CF<sub>3</sub>, CN, OH, alkyle ou alkoxy, SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> avec R<sub>9</sub> représentant NH<sub>2</sub> ou NHCH<sub>3</sub> ;

X représente NR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> représentant H ou alkyle ;

Y représente N ou CR<sub>3</sub> ;

Z représente CR<sub>3</sub> ou N ;

à la condition toutefois que Y et Z ne sont pas tous deux CR3 ou N en même temps ;

R3 représente H, alkyle, halogène, hydroxyalkyle ou phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi H, CF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OH, alkyle ou alkoxy ;

m représente 0, 1 ou 2 ;

5 R4 représente H ou alkyle ;

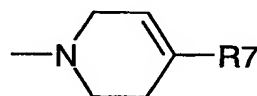
lorsque Z représente CR3, alors R3 et R4 peuvent aussi représenter ensemble -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>- avec n1 entier de 2 à 4 ou R2 et R4 peuvent aussi représenter ensemble -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>- avec n2 entier de 2 à 4 ;

R5 et R6 représentent indépendamment H, alkyle, alkoxy, aryle ou aralkyle ;

10 NR5R6 pouvant aussi représenter ensemble (notamment) :

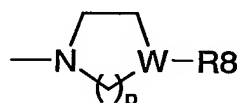
- le radical 2-(1,2,3,4-tétrahydroquinolyl) éventuellement substitué,

- un radical



dans lequel R7 représente l'un des radicaux phényle, benzyle ou phénéthyle dans lesquels le cycle phényle peut être substitué ;

15 - un radical



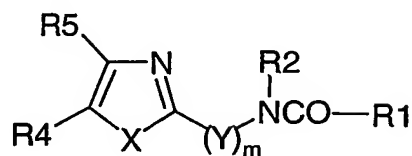
dans lequel p est un entier de 1 à 3,

W est N et R8 représente H, CF<sub>3</sub>, l'un des radicaux phényle, pyridyle ou pyrimidinyle éventuellement substitués de 1 à 2 fois par des radicaux choisis parmi halogène, OH, alkyle ou alkoxy, ou

20 W est CH et R8 représente phényle éventuellement substitué ou aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle ;

ont été décrits dans la demande de brevet PCT WO 96/16040 en tant qu'agonistes partiels ou antagonistes des sous-récepteurs de la dopamine du cerveau ou en tant que formes prodrogues de tels agonistes partiels ou antagonistes. Ces composés  
25 présenteraient de ce fait des propriétés intéressantes dans le diagnostic et le traitement de désordres affectifs tels que la schizophrénie et la dépression ainsi que certains désordres du mouvement tels que la maladie de Parkinson.

Il a également été décrit dans la demande de brevet PCT WO 98/27108 que certains amides de formule générale (A2)



(A2)

dans laquelle :

R1 représente notamment un radical alkyle, phényle éventuellement substitué ou aryle  
5 hétérocyclique éventuellement substitué ;

R2 représente H ou phénylalkyle ;

R4 représente H, quinolyle, 3-4-méthylènedioxyphényle ou l'un des radicaux phényle  
ou pyridyle éventuellement substitués, par un ou des radicaux choisis notamment parmi  
alkyle, alkoxy, alkylthio, hydroxy éventuellement protégé, amino, alkylamino,  
10 dialkylamino ;

R5 représente H ou un radical imidazolyle, phényle, nitrophényle, phénylalkyle, ou  
encore un radical  $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}7)(\text{R}8)$ , dans lequel R7 et R8 représentent indépendamment  
H, phényle, phénylalkyle, alkyle ou alkoxy ;

ou R4 et R5 en combinaison forment un groupe de formule  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  ;

15 Y est un radical phénylène substitué par un radical phényle, phénoxy ou phénylalkoxy,  
ou un groupe de formule  $-\text{CH}(\text{R}3)-$ , dans laquelle R3 représente H ou un radical de  
formule  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}6$ , dans laquelle R6 représente un radical hydroxy éventuellement  
protégé, acyle, carboxy, acylamino, alkoxy, phénylalkoxy, alkylthio, phényle  
éventuellement substitué, pyridyle éventuellement substitué, pyrazinyle, pyrimidinyle,  
20 furyle, imidazolyle, naphthyle, N-alkylindolyle ou 3,4-méthylènedioxyphényle et n est un  
entier de 0 à 3 ;

R2 et R3 pris ensemble avec les atomes de carbone qui les portent pouvant former un  
groupe phényle ;

X représente S ou  $\text{NR}_9$  ;

25 R9 représentant H, un radical alkyle ou cycloalkyle, ou encore un radical benzyle  
éventuellement substitué une fois sur sa partie phényle par H, alkyle ou alkoxy ;

sont des inhibiteurs des NO-synthases et peuvent être utilisés pour traiter des maladies  
qui comprennent notamment l'ischémie cardiovasculaire ou cérébrale, l'hémorragie

cérébrale, les troubles du système nerveux central, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, le diabète, l'hépatite, la migraine, l'arthrite rhumatoïde et l'ostéoporose.

La demanderesse a aussi décrit dans la demande de brevet PCT WO 01/26656 une famille de composés comprenant des dérivés du 4-phénylthiazole et du  
5 4-phénylimidazole. Les composés de cette famille inhibent les monoamine oxydases (MAO) et/ou la peroxydation lipidique et/ou agissent en tant que modulateurs des canaux sodiques.

La demanderesse a maintenant découvert de façon surprenante que certains composés particuliers appartenant à la famille décrite dans la demande de brevet PCT  
10 WO 01/26656, à savoir les composés décrits dans les exemples de la présente demande, possédaient des propriétés particulièrement avantageuses par rapport à leurs homologues les plus proches de la demande de brevet PCT WO 01/26656.

Ces propriétés avantageuses rendent ces composés particulièrement adaptés à une utilisation dans le traitement des maladies neurodégénératives, et notamment celles  
15 indiquées précédemment, de la douleur (particulièrement la douleur d'origine neuropathique) ou de l'épilepsie.

L'invention concerne donc l'utilisation d'un des composés suivants :

- 2-[4-(4-aminophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- 20 - *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[3-méthyl-1-(méthylamino)butyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- [4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthylamine ;
- 25 - 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*S*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*R*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine ;
- *N*-méthyl-*N*-{[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}amine ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinate d'éthyle ;
- 30 - *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;

- *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl} amine ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10-méthyl-10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- 5 - *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl} amine ;
- 4-{2-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- 4-{2-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- 4-[2-(1-aminocyclopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- 10 - 4-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl} benzène-1,2-diol ;
- *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl} amine ;
- (1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl} amine ;
- 15 - *N*<sup>2</sup>-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl} glycineamide ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)glycinate d'éthyle ;
- 4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazole ;
- 20 - 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers ;

pour préparer un médicament destiné à inhiber les monoamine oxydases (MAO) et/ou la peroxydation lipidique et/ou à agir en tant que modulateurs des canaux sodiques.

- L'invention concerne aussi l'utilisation d'un des composés ou sels pharmaceutiquement acceptables décrits ci-dessus pour préparer un médicament destiné à traiter des
- 25 désordres / pathologies choisis parmi les maladies neurodégénératives, la douleur (particulièrement la douleur d'origine neuropathique) et l'épilepsie.

- De préférence, les maladies neurodégénératives destinées à être traitées par un médicament préparé selon l'invention seront choisies parmi la maladie de Parkinson, la
- 30 maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique.

Selon une première variante de l'invention, les composés des exemples 2 à 28 (parfois décrits sous forme de sels), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, seront préférés lorsqu'une activité inhibitrice des MAO et/ou des ROS sera recherchée en premier lieu. Plus préférentiellement, composés des exemples 6, 7, 10, 15 à 17, 22 et 28 (décrits sous forme de sels chlorhydrate), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, seront utilisés pour préparer un médicament selon l'invention lorsqu'une activité inhibitrice des MAO et/ou des ROS sera recherchée en premier lieu. Encore plus préférentiellement, le composé de l'exemple 28 (décrit sous forme de son sel chlorhydrate) et ses sels pharmaceutiquement acceptables seront utilisés pour préparer un médicament selon l'invention lorsqu'une activité inhibitrice des MAO et/ou des ROS sera recherchée en premier lieu.

Selon une autre variante de l'invention, les composés des exemples 1, 8 à 10 et 25 (parfois décrits sous forme de sels), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, seront préférés lorsqu'une activité modulatrice des canaux sodiques sera recherchée en premier lieu. Plus préférentiellement, le composé de l'exemple 1 et ses sels pharmaceutiquement acceptables seront utilisés pour préparer un médicament selon l'invention lorsqu'une activité modulatrice des canaux sodiques sera recherchée en premier lieu.

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés suivants :

- 2-[4-(4-aminophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[3-méthyl-1-(méthylamino)butyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- [4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthylamine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*S*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*R*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine ;
- *N*-méthyl-*N*-{[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}amine ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinate d'éthyle ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycine ;



- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - *N*,2-diméthyl-1-[4-(10-méthyl-10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
  - 5 - *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - 4-{2-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
  - 4-{2-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
  - 10 - 4-[2-(1-aminocyclopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
  - 4-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzène-1,2-diol ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - (1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
  - 15 - *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - *N*<sup>2</sup>-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinamide ;
  - *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)glycinate d'éthyle ;
  - 20 - 4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazole ;
  - 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces derniers.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins l'un des composés suivants :

- 25 - 2-[4-(4-aminophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- 30 - 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[3-méthyl-1-(méthylamino)butyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;

- [4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthylamine ;
  - 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*S*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
  - 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*R*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
  - *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine ;
  - 5 - *N*-méthyl-*N*-{[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}amine ;
  - *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinate d'éthyle ;
  - *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycine ;
  - 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-
  - 10 2-yl]propyl}amine ;
  - *N*,2-diméthyl-1-[4-(10-méthyl-10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - 15 - 4-{2-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
  - 4-{2-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
  - 4-[2-(1-aminocyclopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
  - 4-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzène-1,2-diol ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-
  - 20 2-yl]propyl}amine ;
  - (1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - *N*<sup>2</sup>-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinamide ;
  - 25 - ~~*N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)glycinate d'éthyle ;~~
  - 4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazole ;
  - 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces composés.

L'invention concerne en outre, à titre de produits industriels nouveaux, les composés suivants :

- 2-[4-(4-aminophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- 5 - *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[3-méthyl-1-(méthylamino)butyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- [4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthylamine ;
- 10 - 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*S*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*R*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine ;
- *N*-méthyl-*N*-{[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}amine ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinate d'éthyle ;
- 15 - *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10-méthyl-10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-
- 20 1-amine ;
- *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
- 4-{2-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- 4-{2-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- 25 - 4-[2-(1-aminocyclopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- 4-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzène-1,2-diol ;
- *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
- (1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;

- *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl} amine ;
  - *N*<sup>2</sup>-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl} glycineamide ;
  - *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)glycinate d'éthyle ;
  - 4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazole ;
  - 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- et les sel de ces composés.

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure ou les noms, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

Par sel on entend notamment dans la présente demande les sels avec des acides organiques ou inorganiques ainsi que les sels formés à l'aide de bases.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt-selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs  
5 mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

- 10 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de l'invention par les procédés décrits ci-dessous.

### **PRÉPARATION DES COMPOSÉS DE L'INVENTION :**

Les composés de la présente invention peuvent tous être préparés selon des techniques décrites dans la publication PCT WO 01/26656.

- 15 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.
- 20 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

## EXEMPLES

### Préparation 1 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine :

#### Étape 1 : *N-Boc-sarcosinamide* :

5 15,0 g (0,120 mol) de chlorhydrate de sarcosinamide (N-Me-Gly-NH<sub>2</sub>.HCl) sont mis en solution dans du dichlorométhane contenant 46,2 ml (0,265 mol) de diisopropyléthylamine. Le mélange est refroidi à 0 °C puis on ajoute par fractions Boc-O-Boc (28,8 g ; 0,132 mol) et on laisse agiter le mélange une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors versé sur de l'eau glacée et extrait au  
10 dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% et à l'eau, puis enfin avec une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éther diisopropylique pour conduire à un solide blanc avec un  
15 rendement de 72%. Point de fusion : 103 °C.

#### Étape 2 : 2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]méthyl}amino-éthanethioamide :

16,0 g (0,085 mol) de l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 sont dissous dans du diméthoxyéthane (500 ml) et la solution obtenue est refroidie à 5 °C. Du bicarbonate de sodium (28,5 g ; 0,34 mol) puis, par petites portions, (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (38,76 g ; 0,17 mol) sont  
20 ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante tout en étant agité durant 24 heures. Après évaporation sous vide des solvants, on ajoute au résidu une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% et la solution est extraite à l'aide d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% et à l'eau, puis enfin avec une solution de  
25 chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éther pour conduire à un solide de couleur blanche avec un rendement de 65%. Point de fusion : 150-151 °C.

Étape 3 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-[(1,1-diméthyléthoxy)-  
30 carbonyl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine :

L'intermédiaire obtenu à l'étape 2 (4,3 g ; 2,11 mmol) et de la bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone (6,9g ; 2,11 mmol) sont dissous dans du benzène

(75 ml) sous atmosphère d'argon puis le mélange est agité à température ambiante durant 12 heures. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est dilué avec du dichlorométhane et lavé avec une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 20% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane) sous forme d'une huile qui cristallise très lentement au réfrigérateur avec un rendement de 28%. Point de fusion : 126,5-127,3 °C.

Étape 4.: 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine :

A une solution de 2,5 g (5,8 mmol) de l'intermédiaire obtenu à l'étape 3 et de 2 ml (1,6 mmol) de triéthylsilane dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte, à 0 °C, 2,3 ml (29 mmol) d'acide trifluoroacétique. Après une heure d'agitation, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué dans 100 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Après agitation et décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est repris dans de l'heptane pour donner, après séchage, un solide blanc avec un rendement de 73%. Point de fusion : 136 °C.

Étape 5.: chlorhydrate de 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-méthyl-2-thiazoleméthanamine:

2,0 g (0,602 mmol) de l'intermédiaire obtenu à l'étape 4 sont dissous dans de l'éther anhydre. La solution est refroidie à 0 °C puis on ajoute goutte à goutte 18 ml (1,81 mmol) d'une solution de HCl 1N dans l'éther. On laisse le mélange revenir à température ambiante tout en le maintenant agité. Après filtration et séchage sous vide, un solide blanc est récupéré avec un rendement de 92%. Point de fusion : 185,3-186,0 °C.

**Préparation 2 : 2,6-di(tert-butyl)-4-(2-[[méthyl(2-propyny)amino]méthyl]-1,3-thiazol-4-yl)phénol :**

A une solution de 0,5 g (1,5 mmol) du composé de la préparation 1 dans 15 ml d'acétonitrile, on ajoute goutte-à-goutte, à 0 °C, 0,52 ml (3,7 mmol) de triéthylamine et un excès de 0,56 g (7,5 mmol) de chloropropargyle. Après une nuit d'agitation, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et 50 ml d'une solution saturée de NaCl. Après agitation et décantation, la phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et

concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 20% acétate d'éthyle dans de l'heptane). Après évaporation, les fractions pures donnent un solide blanc avec un rendement de 20%. Point de fusion : 210-215 °C.

5 MH<sup>+</sup> = 371,20.

**Préparation 3 :** {4-[3,5-di(tert-butyl)-4-hydroxyphényl]-1,3-thiazol-2-yl}méthylcarbamate de benzyle :

Le composé est préparé selon un protocole expérimental décrit dans la demande de brevet WO 98/58934 (voir préparation des intermédiaires 26.1 et 26.2), en utilisant  
10 Z-Gly-NH<sub>2</sub> à la place du N-Boc sarcosinamide. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 99%.

MH<sup>+</sup> = 453,20.

**Préparation 4 :** 4-[2-(aminométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di(tert-butyl)phénol :

A une solution de 0,106 g (1,1 mmol) du composé de la préparation 3 dans 10 ml de  
15 méthanol on ajoute goutte à goutte 0,1 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à 40%. Après une nuit d'agitation à reflux, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et lavé avec une solution HCl 1N puis 50 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu  
20 après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane) sous forme d'une mousse marron avec un rendement de 76%.

MH<sup>+</sup> = 319,29.

**Préparation 5 :** 2-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-4-oxazoleéthanol :

25 [il s'agit de l'intermédiaire 1.C de la demande PCT WO 99/09829 ; alternativement, ce composé peut aussi être obtenu selon la procédure décrite dans *J. Med. Chem.* (1996), 39, 237-245.]

**Préparation 6 :** 2,6-ditert-butyl-4-(4-{2-[méthyl(2-propynyl)amino]éthyl}-1,3-oxazol-2-yl)phénol :.

30 Le composé de la préparation 5 est transformé en dérivé bromé, intermédiaire 3, selon la procédure indiquée dans le schéma 1(c) de la demande PCT WO 99/09829. Ensuite le



- dérivé bromé (0,5 g ; 1,31 mmol) est ajouté à une solution de N-méthylpropargylamine 0,34 ml (3,94 mmol) et de carbonate de potassium (1,11 g) dans du diméthylformamide (20 ml). Après une nuit d'agitation à 80 °C, le mélange réactionnel est concentré sous vide et le résidu est dilué avec du dichlorométhane et 50 ml d'une solution saturée en NaCl. Après agitation et décantation, la phase organique est séparée et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 50% acétate d'éthyle dans de l'heptane). Après évaporation, les fractions pures donnent une huile jaune avec un rendement de 24%.
- 10 MH<sup>+</sup> = 369,30.

**Préparation 7 :** chlorhydrate de 2,6-ditert-butyl-4-{4-[2-(1-pipérazinyl)éthyl]-1,3-oxazol-2-yl}phénol :

Étape 1 : *tert-butyl 4-{2-[2-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-oxazol-4-yl]éthyl}-1-pipérazinecarboxylate*

- 15 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 6, le pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle étant utilisé comme produit de départ à la place de la N-méthylpropargylamine. On obtient une huile brune avec un rendement de 72%.  
MH<sup>+</sup> = 486,20.

Étape 2 : *chlorhydrate de 2,6-ditert-butyl-4-{4-[2-(1-pipérazinyl)éthyl]-1,3-oxazol-2-yl}phénol*

20

- Dans une solution à 0 °C de l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 (0,450 g ; 9,27 mmol) dans de l'acétate d'éthyle (30 ml), on passe un courant de HCl gaz bulle à bulle. On laisse le mélange revenir à température ambiante durant la nuit. On fait passer un courant d'argon à travers la masse réactionnelle, puis la poudre obtenue est filtrée et lavée avec de l'acétate d'éthyle puis de l'éther pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 70%. Point de fusion : > 200 °C.
- 25

**Préparation 8 :** chlorhydrate de N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine :

Étape 1 : *2-chloro-1-(10H-phénothiazin-2-yl)éthanone :*

- 30 De la 2-bromo-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone (2,2 g ; 5,55 mmol ; préparée d'après un protocole décrit dans *J. Heterocyclic Chem.* (1978), 15, 175, suivi par une réaction de Friedel-Crafts) est dissoute à chaud dans un mélange d'acide acétique (20 ml) et de HCl à 20% (5,5 ml) et le mélange obtenu est porté à

reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement, filtration du précipité, rinçage avec de l'acide acétique (5 ml) et séchage sous vide, le solide obtenu est purifié par cristallisation dans du toluène pour conduire à un produit marron avec un rendement de 82% Point de fusion : 190-191 °C (valeur dans la littérature : 197-198 °C).

5 Étape 2 : *chlorhydrate de N-méthyl[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthanamine* :

L'intermédiaire obtenu à l'étape 1 (0,280 g ; 1,0 mmol) et le 2-amino-2-thioxoéthyl(méthyl)carbamate de *tert*-butyle (0,204 g ; 1,0 mmol ; décrit par exemple dans la demande de brevet PCT WO 98/58934) sont dissous dans du toluène et le  
10 mélange est porté à reflux pendant 18 heures. Après évaporation du toluène et refroidissement du mélange réactionnel à 0 °C, ce dernier est repris dans une solution 4N de HCl dans du dioxane (10 ml) et le mélange agité une heure à 0 °C avant de laisser la température revenir à température ambiante. Le solide formé est filtré et rincé avec de l'éther. Le produit attendu est obtenu après purification par cristallisation dans de  
15 l'acide acétique glacial à chaud pour conduire à un solide verdâtre. Point de fusion : >275 °C.

**Préparation 9 : 2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de butyle :**

Étape 1 : *N-(butoxycarbonyl)-β-alanine* :

20 Une solution contenant de la β-alanine (8,9 g ; 0,1 mol) et 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N est refroidie à 10 °C. Du *n*-butyl chloroformate (13,66 g ; 0,1 mol) et 50 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2 N sont ajoutés simultanément. Après 16 heures d'agitation à 23 °C, on ajoute environ 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique concentré (environ 11 N) pour ajuster le pH à 4-5.  
25 L'huile obtenue est extraite à l'acétate d'éthyle (2 x 50 ml), lavée avec de l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Le produit cristallise dans l'isopentane sous forme d'une poudre blanche (rendement de 68%). Point de fusion : 50,5 °C.

Étape 2 : *2-(4-[1,1'-biphényl]-4-yl-1H-imidazol-2-yl)éthylcarbamate de butyle* :

Un mélange de N-(butoxycarbonyl)-β-alanine (préparée à l'étape 1 ; 5,67 g ; 0,03 mol) et de carbonate de césium (4,89 g ; 0,015 mol) dans 100 ml d'éthanol est agité à 23 °C  
30 pendant 1 heure. L'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite dans un évaporateur rotatif. Le mélange obtenu est dissous dans 100 ml de diméthylformamide puis de la 4-phényl-bromoacétophénone (8,26 g ; 0,03 mol) est ajoutée. Après 16 heures d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le mélange obtenu est repris

dans de l'acétate d'éthyle puis le bromure de césium est filtré. L'acétate d'éthyle du filtrat est évaporé et l'huile réactionnelle est reprise dans un mélange de xylène (100 ml) et d'acétate d'ammonium (46,2 g ; 0,6 mol). On chauffe à reflux environ une heure et demie puis, après refroidissement, un mélange d'eau glacée et d'acétate d'éthyle est versé dans le milieu réactionnel. Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution saturée en bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous vide. Le solide obtenu est filtré puis lavé à l'éther pour donner une poudre de couleur beige clair (rendement de 50%). Point de fusion : 136,7 °C.  
MH+ = 364,3.

10 **Préparation 10 : chlorhydrate de 2,5,7,8-tétraméthyl-2-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-chromanol**

Étape 1 : 6-hydroxy-N-méthoxy-N,2,5,7,8-pentaméthyl-2-chromanecarboxamide

A une solution de 5,0 g (20,0 mmol) de l'acide (R,S) 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-2-chromanecarboxylique (Trolox®) dans 175 ml de DMF, on ajoute successivement 2,2 g (22,0 mmol) de chlorhydrate de O,N-diméthylhydroxylamine, de la triéthylamine (6,2 ml), 3,0 g (22,0 mmol) d'hydroxybenzotriazole et 4,2 g (22,0 mmol) de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide. Après avoir agité le mélange réactionnel une nuit durant à 25 °C, on dilue l'ensemble avec de l'eau glacée et l'agitation est maintenue 30 minutes supplémentaires. Le produit est extrait à l'aide de 3 fois 100 ml d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10%, à l'eau, avec une solution d'acide citrique aqueuse à 10% et finalement avec une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éther pour conduire à un solide de couleur blanche avec un rendement de 63%. Point de fusion : 139-140 °C.  
MH+ = 294.

Étape 2 : 1-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)éthanone

A une solution de 2,93 g (10,0 mmol) de l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 dans 100 ml de THF, on ajoute goutte à goutte à la température de -30 °C une solution de méthyllithium (1,6 M ; 31,25 ml ; 50,0 mmol) et on laisse le mélange sous agitation 1 heure à -10 °C. Le milieu réactionnel est hydrolysé avec NH<sub>4</sub>Cl en solution aqueuse saturée. Le produit est extrait à l'aide de 3 fois 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est finalement lavée avec du chlorure de sodium en solution aqueuse saturée

avant d'être ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éther diisopropylique pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 80,7%. Point de fusion : 97-98 °C. MH<sup>+</sup> = 248.

5 Étape 3 : *2-bromo-1-(6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)éthanone*

L'intermédiaire obtenu à l'étape 2 (0,777 g ; 3,13 mmol) est dissous dans de l'éthanol (25 ml) sous courant d'argon. La solution est refroidie vers 0 °C et du brome (0,18 ml ; 4,20 mmol) est ajouté en une seule portion (voir *J. Am. Chem. Soc.* (1999), **121**, 24),  
10 puis le mélange est agité une demi-heure en laissant la température revenir à température ambiante. L'excès de brome est éliminé par barbotage d'argon puis on laisse le mélange sous agitation durant 2 heures et demie. L'éthanol est évaporé et le produit obtenu est purifié par cristallisation dans le toluène. Après filtration et lavage avec de l'isopentane, on obtient un solide marron avec un rendement de 36%. Point de  
15 fusion : décomposition à partir de 125 °C. MH<sup>+</sup> = 326.

Étape 4 : *chlorhydrate de 2,5,7,8-tétraméthyl-2-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-6-chromanol*

Le protocole expérimental utilisé est analogue à celui décrit pour l'étape 2 de la  
20 préparation 8, l'intermédiaire obtenu à l'étape 3 de la présente préparation étant utilisé comme produit de départ à la place de l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 de la préparation 8, et le benzène remplaçant le toluène comme solvant. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans un minimum de dichlorométhane pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 48%. Point de fusion : 153-155 °C.

25 **Préparation 11 :** *chlorhydrate de 3,5-ditert-butyl-4'-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-1,1'-biphényl-4-ol :*

Étape 1 : *acide 3',5'-ditert-butyl-4'-hydroxy-1,1'-biphényl-4-carboxylique*

5,0 g (1,41 mmol) de 3',5'-ditert-butyl-4'-hydroxy-1,1'-biphényl-4-carboxylate d'éthyle (*Chem. Lett.* (1998), **9**, 931-932) sont dissous dans de l'éthanol (25 ml). La solution est  
30 refroidie à 0 °C puis on ajoute goutte à goutte une solution de soude 1N. Après agitation une nuit à température ambiante, le milieu réactionnel est porté à reflux pour achever la réaction. Après évaporation des solvants et dilution du résidu avec de l'eau, on acidifie le mélange obtenu avec une solution de HCl 1N et on procède à une extraction avec

dichlorométhane. La phase organique est lavée avec du chlorure de sodium en solution aqueuse saturée avant d'être ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éther diisopropylique pour conduire à un solide blanc-jaunâtre avec un rendement de 47%.

5 Point de fusion : >240 °C.

Étape 2.: *3',5'-ditert-butyl-4'-hydroxy-N-méthoxy-N-méthyl-1,1'-biphényl-4-carboxamide*

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 1 de la préparation 10, l'acide obtenu à l'étape 1 de la présente préparation remplaçant le  
10 Trolox® comme produit de départ. On obtient un solide jaunâtre avec un rendement de 93%. Point de fusion : 175,6-177 °C.

Étape 3.: *1-(3',5'-ditert-butyl-4'-hydroxy-1,1'-biphényl-4-yl)éthanone*

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 2 de la préparation 10, l'intermédiaire obtenu à l'étape 2 de la présente préparation remplaçant  
15 l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 de la préparation 10. On obtient un solide blanc avec un rendement de 74%. Point de fusion : 144-144,7 °C.

Étape 4.: *2-bromo-1-(3',5'-ditert-butyl-4'-hydroxy-1,1'-biphényl-4-yl)éthanone*

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 3 de la préparation 10, l'intermédiaire obtenu à l'étape 3 de la présente préparation remplaçant  
20 l'intermédiaire l'intermédiaire obtenu à l'étape 2 de la préparation 10. On obtient une huile jaune-orange suffisamment pure pour pouvoir être utilisée dans l'étape qui suit (rendement de 100%).

Étape 5.: *[4-(3',5'-ditert-butyl-4'-hydroxy-1,1'-biphényl-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl(méthyl)carbamate de tert-butyle*

25 Ce composé est préparé selon le protocole expérimental décrit dans l'étape 3 de la préparation 1, en utilisant l'intermédiaire obtenu à l'étape 4 de la présente préparation à la place de la bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 46%.

MH+ = 509,43.

30 Étape 6.: *chlorhydrate de 3,5-ditert-butyl-4'-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-1,1'-biphényl-4-ol*

- 0,230 g (0,452 mmol) de l'intermédiaire obtenu à l'étape 5 de la présente préparation sont dissous dans de l'acétate d'éthyle (20 ml). On fait barboter HCl gaz à travers la solution obtenue préalablement refroidie à 0 °C. On laisse ensuite revenir à température ambiante le mélange agité. Le solide formé est filtré et lavé avec de l'acétate d'éthyle
- 5 puis de l'éther avant d'être séché sous vide. Un solide blanc est obtenu avec un rendement de 85%. Point de fusion : 220-221 °C.

**Préparation 12 : chlorhydrate de 2,6-diméthoxy-4-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol**

**Étape 1 : acétate de 4-acétyl-2,6-diméthoxyphényle**

- 10 3,0 g (15,3 mmol) de 3,5-diméthoxy-4-hydroxyacétophénone sont dissous dans du dichlorométhane (30 ml) et 2,53 g (18,3 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont ajoutés. De la triéthylamine (2,6 ml) est alors ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C et du chlorure d'acétyle (1,31 ml ; 18,3 mmol) est ajouté. On laisse le mélange agiter 24 heures à température ambiante avant de le verser sur de l'eau glacée. Après
- 15 extraction avec du dichlorométhane, la phase organique est lavée avec du chlorure de sodium en solution aqueuse saturée avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éther pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 99%. Point de fusion : 145 °C.

20 **Étape 2 : acétate de 4-(bromoacétyl)-2,6-diméthoxyphényle**

- L'intermédiaire obtenu à l'étape 1 (0,850 g ; 3,57 mmol) est solubilisé dans de l'acétate d'éthyle puis on ajoute 1,35 g (6,07 mmol) de CuBr<sub>2</sub> préalablement séché. Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures et demie avant d'être laissé revenir à température ambiante. Du noir végétal est ajouté et le mélange agité pendant 10 minutes. Après
- 25 filtration et évaporation à sec, le solide obtenu est repris dans de l'éther diisopropylique. Après filtration, on obtient un solide gris avec un rendement de 75%. Point de fusion : 124,2-126,3 °C.

**Étape 3 : acétate de 4-(2-[(tert-butoxycarbonyl)(méthyl)amino]méthyl)-1,3-thiazol-4-yl)-2,6-diméthoxyphényle**

- ~~Ce composé est préparé selon le protocole expérimental décrit pour l'étape 3 de la préparation 1, en utilisant l'intermédiaire obtenu à l'étape 2 de la présente préparation à la place de la bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone. Le composé attendu~~

est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 55%. Point de fusion : 135,2-137,4 °C.

Étape 4 : *[4-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl(méthyl)carbamate de tert-butyle*

- 5 0,530 g (1,25 mmol) de l'intermédiaire obtenu à l'étape 3 sont dissous dans du méthanol (20 ml). La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace puis une solution de NaOH 1N est ajoutée goutte à goutte. On laisse le mélange revenir à température ambiante tout en l'agitant. Après évaporation à sec et dilution à l'eau du résidu, la
- 10 phase organique est lavée avec du chlorure de sodium en solution aqueuse saturée avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 96%.  
MH<sup>+</sup> = 381,20.

Étape 5 : *chlorhydrate de 2,6-diméthoxy-4-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol*

15

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 6 de la Préparation 11, l'intermédiaire obtenu à l'étape 4 de la présente préparation remplaçant l'intermédiaire obtenu à l'étape 5 de la préparation 11. On obtient un solide beige clair avec un rendement de 97%. Point de fusion : 229,8-232,0 °C.

20 **Préparation 13 :** **2,6-ditert-butyl-4-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :**

*[il s'agit de l'intermédiaire 6.d<sub>1</sub>) de la demande de brevet EP 432 740]*

Étape 1 : *pivalate de [4-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyle*

- Ce composé est préparé selon un protocole identique à celui décrit pour l'étape 3 de la préparation 1 en utilisant le 2-(tert-butylcarbonyloxy)thioacétamide à la place du
- 25 2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]méthyl}amino-éthanethioamide et le toluène remplaçant le benzène. Le composé attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 100%. Point de fusion : 114,6-116,0 °C.

Étape 2 : *2,6-ditert-butyl-4-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol*

- Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 4 de la
- 30 préparation 12, l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 de la présente préparation remplaçant

l'intermédiaire obtenu à l'étape 3 de la préparation 12. On obtient un solide blanc avec un rendement de 88%. Point de fusion : 126,4-127,4 °C.

**Préparation 14 :** chlorhydrate de 2,6-ditert-butyl-4-{2-[2-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol :

5 Étape 1 : 2-cyanoéthyl(méthyl)carbamate de tert-butyle :

0,1 mol de N-méthyl-β-alaninenitrile est mise en solution dans du dichlorométhane (100 ml) contenant 20,9 ml (0,12 mol) de diisopropyléthylamine. Le mélange est refroidi à 0 °C puis on ajoute par fractions Boc-O-Boc (26,2 g ; 0,12 mol) et on laisse agiter le mélange une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors versé sur de l'eau glacée et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% et à l'eau, puis enfin avec une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. L'huile marron-rouge obtenue est utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

15 Étape 2 : 3-amino-3-thioxopropyl(méthyl)carbamate de tert-butyle :

43,4 mmol de l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 sont dissoutes dans de l'éthanol (40 ml) contenant de la triéthylamine (6,1 ml). On fait ensuite barboter H<sub>2</sub>S dans le mélange pendant 3 h avant d'évaporer les solvants à sec. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 50% d'acetate d'éthyle dans de l'heptane) sous forme d'huile orange clair. La cristallisation de cette huile dans de l'éther diisopropylique donne un solide blanc avec un rendement de 15% Point de fusion : 104 °C.

Étape 3 : 4-[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]-N-[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]-N-méthyl-2-thiazoleéthanamine :

25 L'intermédiaire obtenu à l'étape 2 (2,11 mmol) et de la bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone (6,9 g ; 2,11 mmol) sont dissous dans du toluène (75 ml) sous atmosphère d'argon puis le mélange est agité à température ambiante durant 12 heures. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est dilué avec du dichlorométhane et lavé avec une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est cristallisé sous forme d'un solide blanc. Point de fusion : 204 °C.



Étape 4 : *Chlorhydrate de 2,6-ditert-butyl-4-{2-[2-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol :*

1,95 mmol de l'intermédiaire obtenu à l'étape 3 sont dissous dans de l'acétate d'éthyle (20 ml). La solution est refroidie à 0 °C puis on fait barboter HCl gaz pendant 10 minutes. On laisse le mélange revenir à température ambiante tout en le maintenant agité. Après filtration et séchage sous vide, le produit attendu est récupéré sous la forme de cristaux blancs que l'on lave avec de l'éther. Rendement quantitatif. Point de fusion : 206-208 °C.

**Préparation 15 :** *2,6-ditert-butyl-4-[2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :*

10 Étape 1 : *pivalate de [4-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyle :*

Ce composé est préparé selon un protocole identique à celui décrit pour l'étape 3 de la préparation 14, en utilisant le 2-(*tert*-butylcarbonyloxy)thioacétamide à la place de l'intermédiaire obtenu à l'étape 2 de la préparation 14 et le toluène remplaçant le benzène. Le composé attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 100%. Point de fusion : 114,6-116,0 °C.

Étape 2 : *2,6-ditert-butyl-4-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :*

L'intermédiaire obtenu à l'étape 1 (1,25 mmol) est dissous dans du méthanol (20 ml). La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace puis une solution de NaOH 1N est ajoutée goutte à goutte. On laisse le mélange revenir à température ambiante tout en l'agitant. Après évaporation à sec et dilution à l'eau du résidu, la solution est neutralisée à l'aide d'acide citrique et extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec du chlorure de sodium en solution aqueuse saturée avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. On obtient un solide blanc avec un rendement de 88%. Point de fusion : 126,4-127,4 °C.

25 Étape 3 : *2,6-ditert-butyl-4-[2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :*

L'intermédiaire obtenu à l'étape 2 (1 équivalent) est méthylé par réaction avec 1,1 équivalent d'iodométhyle en présence de 2 équivalents de triéthylamine, la réaction s'effectuant dans du tétrahydrofurane. On obtient une poudre crème foncé. Point de fusion : 115,8-117 °C.

30 **Préparation 16 :** *2,6-ditert-butyl-4-[2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :*

Étape 1.: 4-[2-(bromométhyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-ditert-butylphénol :

On dissout 1,5 g (4,70 mmol) de l'intermédiaire obtenu à l'étape 2 de la préparation 15, le (2,6-ditert-butyl-4-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol, dans du dichlorométhane (30 ml). Après ajout de CBr<sub>4</sub> (2,02 g ; 6,10 mmol), on refroidit le milieu réactionnel à 0 °C. PPh<sub>3</sub> (1,48 g ; 5,63 mmol) est ajouté par fractions puis le mélange est laissé revenir à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors versé sur de l'eau glacée avant d'être extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau salée avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 30% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane), pour conduire à une huile marron avec un rendement de 92%. Ce produit est suffisamment pur pour pouvoir être utilisé directement dans l'étape suivante.

MH<sup>+</sup> = 382,20.

Étape 2.: 2,6-ditert-butyl-4-[2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :

1,57 mmol de morpholine et 0,4 ml (2,62 mmol) de triéthylamine sont dissous dans du diméthylformamide (15 ml). 0,400 g (1,05 mmol) de l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 dissous dans du diméthylformamide (5 ml) sont ajoutés puis on laisse le mélange agité à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau glacée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau salée avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit attendu est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 50% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane), pour conduire à une huile orange avec un rendement de 92%. On obtient des cristaux crème clair. Point de fusion : 136,7-137,2 °C.

**Exemple 1 :** 2-[4-(4-aminophényl)-1H-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle :

1.1) 2-[4-(4-nitrophényl)-1H-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle :

Ce composé est préparé selon un protocole identique à celui décrit pour la préparation 9, le bromure de 4-nitrophénacyle remplaçant la 4-phényl-bromoacétophénone dans l'étape 2. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre brune avec un rendement de 1%.

MH<sup>+</sup> = 333,20.

1.2) 2-[4-(4-aminophényl)-1H-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle :

L'intermédiaire 1.1 (0,28 g ; 0,84 mmol) est dissous dans 20 ml d'éthanol. 0,02 g de palladium sur carbone (10 %) est ajouté et le mélange est placé sous atmosphère d'hydrogène (2 bars de pression). Le catalyseur est récupéré par filtration puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur une colonne de silice (éluant = 8% de méthanol et 0,5% d'ammoniaque dans du dichlorométhane) pour donner une poudre brune avec un rendement de 24%. Point de fusion : 120 °C.

**Exemple 2 : N,2-diméthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine :**

2.1) *N-[(benzyloxy)carbonyl]-N-méthylvaline :*

10,0 g (0,0762 mol) de N-(Me)-(DL)-Valine-OH sont dissous dans un mélange dioxane/eau (90/10 ; 100 ml) et le pH est ajusté à 11 à l'aide d'une solution aqueuse 1N d'hydroxide de sodium. Du benzyloxysuccinimide (20,9 g ; 0,0839 mol) dans du dioxane (40 ml) est ajouté goutte à goutte et le mélange agité pendant la nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans de l'eau refroidie avec de la glace et acidifié à l'aide d'une solution aqueuse d'acide citrique à 10% avant d'être extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane) pour donner le composé titre sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 64%.  
MH<sup>+</sup> = 266,10.

2.2) *N-(méthyl)(CBZ)-(DL)-Valine-NH<sub>2</sub> :*

De l'hydroxybenzotriazole (100 g ; 0,653 mol) est suspendu dans du méthanol (500 ml), une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 28% (60 ml) est ajoutée goutte à goutte à température ambiante et la suspension se transforme lentement en solution avant précipitation, l'agitation étant poursuivie pendant environ 5 heures. Le méthanol est évaporé et le solide blanc trituré avec de l'isopropyléther. Le solide est filtré et lavé avec de l'isopropyléther pour donner le complexe HOBt.NH<sub>3</sub> sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 76%.

L'intermédiaire 2.1 (12,9 g ; 0,0486 mol), du HOBt.NH<sub>3</sub> (tel que préparé précédemment ; 9,1 g ; 0,0584 mol) et du benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium-hexafluorophosphate (BOP) (21,5 g ; 0,0486 mol) sont dissous dans du DMF (120 ml) sous atmosphère d'argon. Le mélange

est refroidi à 0 °C et de la di-isopropyléthylamine (18,7 ml) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante avec agitation pendant la nuit. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans de l'eau refroidie avec de la glace et une extraction avec de l'acétate d'éthyle est effectuée. La phase organique est lavée  
5 avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% puis une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu solide est trituré avec de l'éther, le solide est filtré pour donner un solide blanc hygroscopique avec un rendement de 83%, lequel est utilisé directement dans l'étape suivante.

10  $MH^+ = 265,20$

2.3) *1-(aminocarbonothioyl)-2-méthylpropyl(méthyl)carbamate de benzyle :*

Ce composé est préparé selon un protocole identique à celui décrit pour l'étape 1.2 de l'exemple 1, l'intermédiaire 2.2 remplaçant l'intermédiaire 1.1. Le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 36%. Point de fusion :  
15 130 °C.

2.4) *Méthyl{2-méthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}carbamate de benzyle :*

Ce composé est préparé selon un protocole identique à celui décrit pour l'étape 1.3 de l'exemple 1, l'intermédiaire 2.3 remplaçant l'intermédiaire 1.2, la 2-chloro-  
20 1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone remplaçant la bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone et le toluène remplaçant le benzène. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une mousse jaune-orange avec un rendement de 49%.

$MH^+ = 502,10$ .

25 2.5) *N,2-diméthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine :*

L'intermédiaire 2.4 (1,2 g ; 0,00238 mol) est dissous dans de l'acide acétique glacial (12 ml). Du HCl concentré (4 ml) est ajouté goutte à goutte et le mélange est ensuite chauffé à 100 °C pendant 2 heures avant d'être évaporé à sec. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10%  
30 puis avec des solutions saturées en chlorure de sodium jusqu'à ce que la phase aqueuse soit neutre (papier pH). La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice en phase inversée RP-18 (éluant : solution aqueuse TFA à 40% (0.1N) dans de l'acétonitrile). Les fractions combinées sont évaporées à sec, une solution aqueuse de

bicarbonate de sodium à 10% est ajoutée au résidu et le mélange extrait avec du dichlorométhane puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le solide est trituré avec de l'isopentane pour donner le composé titre sous forme  
5 d'un solide jaune-orange avec un rendement de 14%. Point de fusion : 143,2-144,0 °C.

**Exemple 3 :** *N*,2-diméthyl-1-[4-(10H-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, la 2-chloro-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénoxazine-2-yl]éthanone remplaçant la 2-chloro-  
10 1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone pour donner finalement le composé titre sous forme d'une mousse marron. MH<sup>+</sup> = 352,2.

**Exemple 4 :** *N*,3-diméthyl-1-[4-(10H-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le  
15 thioamide 1-(aminocarbonothioyl)-3-méthylbutyl(méthyl)carbamate de benzyle (préparé de la même façon que l'intermédiaire 2.3) remplaçant le 1-(aminocarbonothioyl)-2-méthylpropyl(méthyl)carbamate de benzyle et la 2-chloro-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénoxazine-2-yl]éthanone remplaçant la 2-chloro-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone dans l'étape 2.4 pour donner finalement le composé  
20 titre sous forme d'un solide beige. Point de fusion : 143,1-147,0 °C.

**Exemple 5 :** *N*,3-diméthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le  
25 thioamide 1-(aminocarbonothioyl)-3-méthylbutyl(méthyl)carbamate de benzyle (préparé de la même façon que l'intermédiaire 2.3) remplaçant le 1-(aminocarbonothioyl)-2-méthylpropyl(méthyl)carbamate de benzyle dans l'étape 2.4, pour donner finalement le composé titre sous forme de cristaux jaunes. Point de fusion : 145,7-148,1 °C.

**Exemple 6 :** sel chlorhydrate du 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[3-méthyl-1-(méthylamino)butyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol :

30 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le thioamide 1-(aminocarbonothioyl)-3-méthylbutyl(méthyl)carbamate de benzyle (préparé

de la même façon que l'intermédiaire 2.3) remplaçant le 1-(aminocarbonothioyl)-2-méthylpropyl(méthyl)carbamate de benzyle et la 2-bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone remplaçant la 2-chloro-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone dans l'étape 2.4 pendant laquelle l'élimination du  
5 groupe protecteur CBZ se produit *in situ*. Le composé base libre résultant est purifié par chromatographie en phase normale sur une colonne de gel de silice (éluant : 30% d'acétate d'éthyle dans l'heptane). Après traitement de la base libre à l'aide de HCl 1N dans de l'éther, on obtient le composé titre sous forme d'un solide blanc-crèmeux avec un rendement global de 13%. Point de fusion : 148,1-149,0 °C.

10 **Exemple 7 :** sel chlorhydrate de la [4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthylamine :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le thioamide 2-amino-2-thioxoéthylcarbamate de benzyle (préparé de la même façon que l'intermédiaire 2.3) remplaçant l'intermédiaire 2.3 et la 2-bromo-1-(3,5-ditert-butyl-  
15 phényl)éthanone remplaçant la 2-chloro-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone dans l'étape 2.4. La déprotection du groupe protecteur CBZ est effectuée de la même façon que dans l'étape 2.5. Le composé base libre formé est purifié par chromatographie en phase normale sur une colonne de gel de silice (éluant : 10% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane). Après traitement de la base libre à l'aide de HCl  
20 1N dans de l'éther, on obtient le composé titre sous forme d'un solide blanc crèmeux. Point de fusion : 207,0-209,6 °C.

**Exemple 8 :** sel chlorhydrate du 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*S*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le  
25 thioamide (1*S*)-2-amino-1-méthyl-2-thioxoéthyl(méthyl)carbamate de benzyle remplaçant l'intermédiaire 2.3 et la 2-bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone remplaçant la 2-chloro-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone. La déprotection du groupe protecteur CBZ est effectuée de la même façon que dans l'étape 2.5. Le composé base libre formé est  
30 purifié par chromatographie en phase normale sur une colonne de gel de silice (éluant : 3% d'éthanol dans du dichlorométhane). Après traitement de la base libre à l'aide de HCl 1N dans de l'éther, on obtient le composé titre sous forme d'un solide blanc cristallin. Point de fusion : 240,6-242,0 °C.

**Exemple 9 :** sel chlorhydrate du 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*R*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 8, le thioamide (1*R*)-2-amino-1-méthyl-2-thioxoéthyl(méthyl)carbamate de benzyle remplaçant le thioamide (1*S*)-2-amino-1-méthyl-2-thioxoéthyl(méthyl)carbamate de benzyle, pour finalement donner après formation du sel le composé titre sous forme d'un solide blanc cristallin. Point de fusion : 242,8-243,6 °C.

**Exemple 10 :** sel chlorhydrate de la *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 1, la 2-bromo-1-(3,5-di-*tert*-butyl-phényl)éthanone remplaçant la 2-bromo-1-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone dans l'étape 3. L'élimination du groupe protecteur *N*-(Boc) et la formation du sel sont effectuées en une étape à l'aide de HCl gaz selon un protocole similaire à celui décrit pour la préparation 7, étape 2 pour donner le composé titre sous forme d'un solide blanc crémeux. Point de fusion : 212,2-213,9 °C.

**Exemple 11 :** sel chlorhydrate de la *N*-méthyl-*N*-{[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}amine :

11.1) 2-bromo-1-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthanone :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 12, étape 2, la 3,4,5-triméthoxy-acétophénone disponible commercialement remplaçant l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 de la préparation 12. L'intermédiaire 11.1 est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 50% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane) sous forme d'un solide jaune avec un rendement de 66%.  
MH<sup>+</sup> = 289,01.

11.2) Sel chlorhydrate de la *N*-méthyl-*N*-{[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}amine :

Ce composé est obtenu en utilisant le même protocole que celui décrit pour la préparation 1, l'intermédiaire 11.1 remplaçant la 2-bromo-1-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone dans l'étape 4. L'élimination du groupe protecteur Boc et la formation du sel sont effectuées en une étape à l'aide de HCl gaz selon un protocole similaire à celui décrit pour la préparation 7, étape 2 pour donner le composé titre sous forme d'un solide jaune cristallin. Point de fusion : 199,4-200,6 °C.

**Exemple 12 :** sel chlorhydrate du *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinate d'éthyle :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 2, le bromoacétate d'éthyle remplaçant le chloropropargyle et le composé de la préparation 4 remplaçant le composé de la préparation 1. Après traitement de la base libre à l'aide de HCl 1*N* dans de l'éther, on obtient le composé titre sous forme d'un solide blanc cristallin avec un rendement global de 69%. Point de fusion : 164,0-167,0 °C.

**Exemple 13 :** sel chlorhydrate de la *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycine :

13.1) *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinate d'éthyle :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 14, étape 1, le composé de l'exemple 12 remplaçant le *N*-méthyl-β-alaninenitrile, la triéthylamine étant utilisée à la place de la diisopropylethylamine et une quantité catalytique de diméthylaminopyridine (DMAP) étant ajoutée pour effectuer la réaction. Le composé titre est obtenu sous forme d'une huile verte qui est utilisée directement dans l'étape suivante.

MH<sup>+</sup> = 505,30.

13.2) *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycine :

1.0 g (1,98 mmol) de l'intermédiaire 13.1 est dissous dans du THF (20 ml). Une solution d'hydroxide de lithium (1*N* dans l'eau) est ajoutée goutte à goutte et le milieu réactionnel est laissé agité à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans de l'eau avant d'être extrait avec du diéthyléther. La phase aqueuse est acidifiée avec HCl aqueux (1*N*) et extrait avec du diéthyléther. La phase-organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide avant d'être utilisée directement dans l'étape suivante.

MH<sup>+</sup> = 477,20.

13.3) Sel chlorhydrate de la *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycine :



Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 7, étape 2, l'intermédiaire 13.2 remplaçant l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 de la préparation 7. Le composé titre est obtenu sous forme d'un solide blanc cristallin avec un rendement de 27%.

5 MH<sup>+</sup> = 377,2.

**Exemple 14 :** sel chlorhydrate du 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 16, étape 2, la 4-méthoxy-pipéridine remplaçant la morpholine. Le composé titre est obtenu  
10 sous forme d'un solide blanc cristallin. Point de fusion : 198,0-201,0 °C.

**Exemple 15 :** sel chlorhydrate de la *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine :

Ce composé est préparé de façon analogue au composé de l'exemple 2, en utilisant toutefois un réactif de départ optiquement pur, à savoir *N*-(Me)-(L)-Valine-OH au lieu  
15 de *N*-(Me)-(DL)-Valine-OH. Point de fusion : 270,0-270,8 °C.

**Exemple 16 :** sel chlorhydrate de la *N*,2-diméthyl-1-[4-(10-méthyl-10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine :

16.1) {2-méthyl-1-[4-(10-méthyl-10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}carbamate de benzylméthyle :

20 L'intermédiaire 2.4 est méthylé selon la procédure suivante : 0,200 g (0,410 mmol) de l'intermédiaire 2.4 est dissous dans du dioxane (10 ml). De l'hydruure de sodium (0,024 g ; 0,598 mmol) est ajouté par petites portions et le mélange est laissé agité pendant 30 minutes. De l'iodométhane (0,04 ml) est ajouté goutte à goutte et chauffé à 45 °C pendant 18 heures. De l'éthanol (10 ml) est ajouté goutte à goutte et le milieu  
25 réactionnel est ensuite versé dans de l'eau avant d'être extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. L'intermédiaire 16.1 est obtenu après chromatographie sur une colonne de silice (éluant : 15% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane) sous forme d'un solide jaune gommeux avec un rendement  
30 de 42%.

MH<sup>+</sup> = 516,10.

16.2) *Sel chlorhydrate de la N,2-diméthyl-1-[4-(10-méthyl-10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine:*

L'intermédiaire 16.1 est dissous dans un mélange acide acétique glacial/eau/méthanol (30 ml). Une quantité catalytique de Pd/C est ajoutée et le milieu réactionnel est  
5 hydrogéné à température ambiante sous une pression de 5 bars pendant 12 heures. Le catalyseur épuisé est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec et une distillation azéotropique avec du toluène est effectuée plusieurs fois. Le sel chlorhydrate, un solide gris, est obtenu à l'aide d'une solution de HCl 1N dans de l'éther avec un rendement global de 45%.  
10 MH+ = 382,10.

**Exemple 17 :** sel chlorhydrate de la N-méthyl-N-{(1S)-2-méthyl-1-[4-(10H-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine :

Ce composé est préparé de façon analogue au composé de l'exemple 3, en utilisant toutefois un réactif de départ optiquement pur, à savoir N-(Me)-(CBZ)-(L)-Valine-OH  
15 au lieu de N-(Me)-(DL)-Valine-OH. On obtient une poudre grise.  
MH+ = 352,2.

**Exemple 18 :** sel chlorhydrate du 4-{2-[(1R)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-tert-butylphénol :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour le composé de  
20 l'exemple 2, le thioamide (1R)-2-amino-1-méthyl-2-thioxoéthylcarbamate de benzyle (préparé de façon similaire à l'intermédiaire 2.3) remplaçant le thioamide 1-(aminocarbonothioyl)-2-méthylpropyl(méthyl)carbamate de benzyle et la 2-bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone remplaçant la 2-chloro-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone dans la quatrième étape. Le sel  
25 chlorhydrate du titre est ensuite obtenu sous forme d'un solide blanc à l'aide de HCl 1N dans de l'éther. Point de fusion : 211,8-215,2 °C.

**Exemple 19 :** sel chlorhydrate du 4-{2-[(1S)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-tert-butylphénol :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 2, le  
30 thioamide-(1S)-2-amino-1-méthyl-2-thioxoéthylcarbamate de benzyle (préparé de façon similaire à l'intermédiaire 2.3) remplaçant le thioamide 1-(aminocarbonothioyl)-2-méthylpropyl(méthyl)carbamate de benzyle et la 2-bromo-1-(3,5-ditert-butyl-

4-hydroxyphényl)éthanone remplaçant la 2-chloro-1-[10-(chloroacétyl)-10H-phénothiazin-2-yl]éthanone dans la quatrième étape. Le sel chlorhydrate du titre est ensuite obtenu sous forme d'un solide blanc à l'aide de HCl 1N dans de l'éther. Point de fusion : 191,0-195,0 °C.

5 **Exemple 20:** sel chlorhydrate du 4-[2-(1-aminocyclopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol :

20.1) *[1-(aminocarbonyl)cyclopropyl]carbamate de tert-butyle :*

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 2 de l'exemple 2, l'acide 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylique  
10 remplaçant l'intermédiaire 2.1. Le composé titre est obtenu sous forme d'une huile incolore utilisée directement dans l'étape suivante.

20.2) *[1-(aminocarbonothioyl)cyclopropyl]carbamate de tert-butyle:*

Ce composé est préparé selon un protocole identique à celui décrit pour l'étape 2 de la préparation 1, l'intermédiaire 20.1 remplaçant l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 de la  
15 préparation 1. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune utilisée directement dans l'étape suivante.

20.3) *Sel chlorhydrate du 4-[2-(1-aminocyclopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphénol:*

Ce composé est préparé selon un protocole identique à celui décrit pour l'étape 3 de la  
20 préparation 1, l'intermédiaire 20.2 remplaçant l'intermédiaire obtenu à l'étape 2 de la préparation 1 et le toluène remplaçant le benzène. La déprotection du groupe protecteur N-(Boc) se produit *in-situ*. Le sel chlorhydrate est ensuite obtenu sous forme d'un solide blanc crémeux à l'aide de HCl 1N dans de l'éther. Point de fusion : 200,6-202,2 °C.

25 **Exemple 21 :** sel chlorhydrate du 4-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzène-1,2-diol :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 1, la 2-chloro-3',4'-dihydroxyacétophénone remplaçant la 2-bromo-1-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone. Le composé titre est obtenu sous forme d'un solide blanc crémeux.

30 MH<sup>+</sup> = 237,0.

**Exemple 22 :** sel chlorhydrate de la N-méthyl-N-{(1R)-2-méthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine :

Ce composé est préparé de façon analogue au composé de l'exemple 2, en utilisant toutefois un réactif de départ optiquement pur, à savoir N-(Me)-(CBZ)-(D)-Valine-OH  
5 au lieu de N-(Me)-(DL)-Valine-OH. On obtient le composé titre sous forme d'une poudre légèrement verte. Point de fusion : 265,6-268,9 °C.

**Exemple 23 :** sel chlorhydrate de la (1R)-2-méthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine :

23.1) (1R)-1-[4-(10-acétyl-10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-  
10 2-méthylpropylcarbamate de tert-butyle :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 1, la 1-(10-acétyl-10H-phénothiazin-2-yl)-2-bromoéthanone (*Arzneimittel Forschung* (1962), 12, 48-52) remplaçant la 2-bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone et le thioamide (1R)-1-(aminocarbonothioyl)-2-méthylpropylcarbamate de tert-butyle  
15 (préparé de façon similaire à l'intermédiaire obtenu à l'étape 2 de la préparation 1) remplaçant l'intermédiaire obtenu à l'étape 2 de la préparation 1. L'élimination du groupe protecteur N-(Boc) et la formation du sel sont effectuées en une étape en utilisant HCl gaz selon une procédure similaire à celle décrite pour l'étape 2 de la préparation 7. Le composé titre est obtenu sous forme d'un solide gris.

20 MH+ = 396,1.

23.2) Sel chlorhydrate de la (1R)-2-méthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine :

L'intermédiaire 23.1 est dissous dans HCl 2N et chauffé à reflux pendant 18 heures. The solution est extractée avec acétate d'éthyle et la phase aqueuse est rendue basique à  
25 l'aide d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (10%) et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% puis avec une solution saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du  
30 dichlorométhane), donnant la base libre sous forme d'une huile brun pâle. Le sel chlorhydrate est obtenu sous forme d'une poudre verte en utilisant HCl 1N dans de l'éther.

MH+ = 354,2.

**Exemple 24 :** sel chlorhydrate de la *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine :

Ce composé est préparé de façon analogue aux étapes 2.2 à 2.5 de l'exemple 2, en utilisant toutefois un réactif de départ optiquement pur, à savoir *N*-(Me)-(CBZ)-(D)-Valine-OH au lieu de l'intermédiaire 2.1. Le sel chlorhydrate du titre est obtenu sous

forme d'une poudre jaune.  
MH<sup>+</sup> = 352,2.

**Exemple 25 :** sel chlorhydrate du *N*<sup>2</sup>-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinamide :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 2, le 2-bromoacétamide remplaçant le chloropropargyle et le composé de la préparation 4 remplaçant le composé de la préparation 1. Le sel chlorhydrate est ensuite obtenu sous forme d'une poudre blanche à l'aide de HCl 1*N* dans de l'éther.

MH<sup>+</sup> = 376,2.

**Exemple 26 :** sel chlorhydrate du *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)glycinate d'éthyle :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour la préparation 2, avec toutefois un excès de bromoacétate d'éthyle remplaçant le chloropropargyle et le composé de la préparation 4 remplaçant le composé de la préparation 1. Le sel chlorhydrate est ensuite obtenu sous forme d'une mousse blanche à l'aide de HCl 1*N* dans de l'éther.

MH<sup>+</sup> = 491,2.

**Exemple 27 :** sel chlorhydrate du 4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazole :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 16.1 de l'exemple 16, l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 de la préparation 13 remplaçant l'intermédiaire 2.4 et le THF remplaçant le dioxane. Le composé titre est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 38%. Point de fusion : 94,0-94,8 °C.

**Exemple 28 :** sel chlorhydrate du 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol :

28.1) [1-(aminocarbonyl)cyclopentyl]carbamate de *tert*-butyle :

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 2 de l'exemple 2, l'acide 1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclopentanecarboxylique remplaçant l'intermédiaire 2.1. Le composé titre est obtenu sous forme d'un solide blanc floconneux qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

5 28.2) *[1-(aminocarbonothioyl)cyclopentyl] carbamate de tert-butyle :*

Ce composé est préparé selon un protocole identique à celui décrit pour l'étape 2 de la préparation 1, l'intermédiaire 28.1 remplaçant l'intermédiaire obtenu à l'étape 1 de la préparation 1. Le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc floconneux qui est utilisé directement dans l'étape suivante.

10 MH<sup>+</sup> = 245.2.

28.3) *{1-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]cyclopentyl} carbamate de tert-butyle :*

15 Ce composé est préparé selon un protocole identique à celui décrit pour l'étape 3 de la préparation 1, l'intermédiaire 28.2 remplaçant l'intermédiaire obtenu à l'étape 2 de la préparation 1 et le toluène remplaçant le benzène. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile incolore.

MH<sup>+</sup> = 473,4.

28.4) *Sel chlorhydrate du 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol :*

20 L'élimination du groupe protecteur N-(Boc) de l'intermédiaire 28.3 et la formation du sel sont effectuées en une seule étape à l'aide de HCl gaz selon un protocole similaire à celui décrit pour l'étape 2 de la préparation 7. Le composé titre est obtenu sous forme d'un solide cristallin blanc. Point de fusion : 288,8-290,7 °C.

~~Etude pharmacologique des produits de l'invention~~

25 Etude des effets sur la liaison d'un ligand spécifique de la MAO-B, le [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327

~~L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur la liaison d'un ligand spécifique de la MAO-B, le [<sup>3</sup>H]Ro-19-6327.~~

~~a) Préparation mitochondriale de cortex de rats~~

La préparation mitochondriale de cortex de rats est réalisée selon la méthode décrite dans Cesura A M, Galva M D, Imhof R et Da Prada M, *J. Neurochem.* **48** (1987), 170-176. Les rats sont décapités et leurs cortex prélevés, homogénéisés dans 9 volumes d'un tampon sucrose 0,32 M tamponné à pH 7,4 avec 5 mM d'HEPES, puis centrifugés à 800 g pendant 20 minutes. Les surnageants sont récupérés et les culots lavés 2 fois avec le tampon sucrose 0,32 M comme précédemment. Les surnageants récoltés sont centrifugés à 10000 g pendant 20 minutes. Les culots obtenus sont mis en suspension dans un tampon Tris (50 mM Tris, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,5 mM EGTA, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4) et centrifugés à 10000 g pendant 20 minutes. Cette étape est répétée 2 fois, et le culot final, correspondant à la fraction mitochondriale, est conservé à -80 °C dans le tampon Tris. Le contenu protéique de la préparation est déterminé par la méthode de Lowry.

b) *Liaison du [<sup>3</sup>H]Ro 19-6327*

Dans un tube Eppendorf, 100 µl de la préparation mitochondriale (2 mg protéine/ml) sont incubés pendant 1 heure à 37 °C en présence de 100 µl de [<sup>3</sup>H] Ro 19-6327 (33 nM, concentration finale) et 100 µl de tampon Tris contenant ou non les inhibiteurs.

- 5 La réaction est arrêtée par l'addition de 1 ml de tampon Tris froid dans chaque tube, puis les échantillons sont centrifugés 2 minutes à 12000 g. Les surnageants sont aspirés et les culots lavés avec 1 ml de tampon Tris. Les culots sont ensuite solubilisés dans 200 µl de sodium dodécyl sulfate (20% poids/volume) pendant 2 heures à 70 °C. La radioactivité est déterminée par comptage des échantillons en scintillation liquide.

10 c) *Résultats*

Le composé de l'exemple 9 décrit ci-dessus présente une CI<sub>50</sub> inférieure à 10 µM. En outre, les composés des exemples 8, 18 et 19 décrits ci-dessus présentent une CI<sub>50</sub> inférieure à 20 µM.

Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat

- 15 L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés est un bon indice de la peroxydation lipidique (H Esterbauer et KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) 186 : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50000 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le culot est conservé à -80 °C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g / 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxydation lipidique. 25 L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 µl) est incubé à 37 °C pendant 15 minutes en présence des composés à tester ou du solvant (10 µl). La réaction de peroxydation lipidique est initiée par l'ajout de 50 µl de FeCl<sub>2</sub> à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37 °C la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 µl d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un réactif chromogène (R) le N-méthyl-2-phénylindole (650 µl) avec 200 µl de l'homogénat pendant 1 heure à 45 °C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde



d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. *European J. Pharmacol.* (1995) **285**, 203-206). Les composés des exemples 2 à 6, 8, 9 et 12 à 26 décrits ci-dessus présentent une  $CI_{50}$  inférieure à 10  $\mu$ M.

#### Test de liaison sur les canaux sodiques de cortex cérébraux de rat

- 5 Le test consiste à mesurer l'interaction des composés vis-à-vis de la liaison de la batrachotoxine tritiée sur les canaux sodiques dépendants du voltage selon le protocole décrit par Brown (*J. Neurosci.* (1986), **6**, 2064-2070).

#### *Préparation des homogénats de cortex cérébraux de rat*

- 10 Les cortex cérébraux de rat Sprague-Dawley de 230-250 g (Charles River, France) sont prélevés, pesés et homogénéisés à l'aide d'un broyeur Potter muni d'un piston en téflon (10 allers/retours) dans 10 volumes de tampon d'isolement dont la composition est la suivante (sucrose 0,32 M ;  $K_2HPO_4$  5 mM ; pH 7,4). L'homogénat subit une première centrifugation à 1000 g pendant 10 minutes. Le surnageant est prélevé et centrifugé à 20000 g pendant 15 minutes. Le culot est repris dans le tampon d'isolement et
- 15 centrifugé à 20000 g pendant 15 minutes. Le culot obtenu est remis en suspension dans du tampon d'incubation (HEPES 50 mM ; KCl 5,4 mM ;  $MgSO_4$  0,8 mM ; glucose 5,5 mM ; chlorure de choline 130 mM pH 7,4) puis aliquoté et conservé à  $-80^\circ C$  jusqu'au jour du dosage. La concentration finale en protéines est comprise entre 4 et 8 mg/ml. Le dosage de protéines se fait par un kit commercialisé par BioRad (France).

#### 20 *Mesure de la liaison de la batrachotoxine tritiée*

- La réaction de liaison se fait en incubant pendant 1 h 30 à  $25^\circ C$  100  $\mu$ l d'homogénat de cortex de rat contenant 75  $\mu$ g de protéines avec 100  $\mu$ l de [ $^3H$ ] batrachotoxine-A 20-alpha benzoate (37,5 Ci/mmol, NEN) à 5 nM (concentration finale), 200  $\mu$ l de tétródotoxine à 1  $\mu$ M (concentration finale) et de venin de scorpion à 40  $\mu$ g/ml
- 25 (concentration finale) et 100  $\mu$ l de tampon d'incubation seul ou en présence des produits à tester aux différentes concentrations. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 300  $\mu$ M de veratridine et la valeur de cette liaison non spécifique est soustraite à toutes les autres valeurs. Les échantillons sont ensuite filtrés à l'aide d'un Brandel (Gaithersburg, Maryland, USA) en utilisant des plaques Unifilter GF/C
- 30 préincubées avec 0,1 % de polyéthylène imine (20  $\mu$ l/puits) et rincées 2 fois avec 2 ml de tampon de filtration (HEPES 5 mM ;  $CaCl_2$  1,8 mM ;  $MgSO_4$  0,8 mM ; chlorure de choline 130 mM ; BSA 0,01 % ; pH 7,4). Après avoir ajouté 20  $\mu$ l de Microscint 0<sup>®</sup>, la radioactivité est comptée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (Topcount,

Packard). La mesure est réalisée en duplicat. Les résultats sont exprimés en % de la liaison spécifique de la batrachotoxine tritiée par rapport au témoin.

### *Résultats*

Les composés des exemples 1, 8 à 10 et 25 décrits ci-dessus présentent tous une  $CI_{50}$   
5 inférieure ou égale à 1  $\mu M$ .

### Revendications

1. Composé choisi parmi les composés suivants :

- 2-[4-(4-aminophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- 5 - *N*,2-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- *N*,3-diméthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[3-méthyl-1-(méthylamino)butyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- [4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthylamine ;
- 10 - 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*S*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1*R*)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-méthylamine ;
- *N*-méthyl-*N*-{[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}amine ;
- *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinate d'éthyle ;
- 15 - *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
- *N*,2-diméthyl-1-[4-(10-méthyl-10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-
- 20 1-amine ;
- *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
- 4-{2-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- 4-{2-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- 25 - 4-[2-(1-aminocyclopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- 4-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzène-1,2-diol ;

- N-méthyl-N-{(1R)-2-méthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - (1R)-2-méthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
  - N-méthyl-N-{(1R)-2-méthyl-1-[4-(10H-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - 5 - N<sup>2</sup>-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinamide ;
  - N-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-N-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)glycinate d'éthyle ;
  - 4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazole ;
  - 10 - 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- ou sel d'un de ces derniers.

2. Composé ou sel selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du 2-[4-(4-aminophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ou d'un de ses sels.

3. Composé ou sel selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du  
15 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ou d'un de ses sels.

4. En tant que médicament, un composé choisi parmi les composés suivants :

- 2-[4-(4-aminophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle ;
- N,2-diméthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- N,2-diméthyl-1-[4-(10H-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
- 20 - N,3-diméthyl-1-[4-(10H-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- N,3-diméthyl-1-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]butan-1-amine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[3-méthyl-1-(méthylamino)butyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- [4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthylamine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1S)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- 25 - 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(1R)-1-(méthylamino)éthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
- N-{[4-(3,5-di-*tert*-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-N-méthylamine ;
- N-méthyl-N-{[4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}amine ;
- N-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinate d'éthyle ;
- N-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycine ;

- 2,6-di-*tert*-butyl-4-{2-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - *N*,2-diméthyl-1-[4-(10-méthyl-10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*S*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - 4-{2-[(1*R*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
  - 4-{2-[(1*S*)-1-aminoéthyl]-1,3-thiazol-4-yl}-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
  - 4-[2-(1-aminocyclopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
  - 4-{2-[(méthylamino)méthyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzène-1,2-diol ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - (1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propan-1-amine ;
  - *N*-méthyl-*N*-{(1*R*)-2-méthyl-1-[4-(10*H*-phénoxazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]propyl}amine ;
  - *N*<sup>2</sup>-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}glycinamide ;
  - *N*-{[4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]méthyl}-*N*-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)glycinate d'éthyle ;
  - 4-(3,5-di-*tert*-butyl-4-méthoxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazole ;
  - 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-*tert*-butylphénol ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

5. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, au moins l'un des composés ou sels pharmaceutiquement acceptables mentionnés dans la revendication 4.

6. Utilisation d'un des composés ou sels pharmaceutiquement acceptables mentionnés dans la revendication 4 pour préparer un médicament destiné à traiter des désordres / pathologies choisis parmi les maladies neurodégénératives, la douleur et l'épilepsie.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter les maladies neurodégénératives.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le composé ou sel pharmaceutiquement acceptable utilisé est choisi parmi le 4-[2-(1-aminocyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphénol et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 9. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter la douleur.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le composé ou sel pharmaceutiquement acceptable utilisé est choisi parmi le 2-[4-(4-aminophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/002537

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D277/28 C07D233/54 C07D417/04 A61K31/427 A61K31/417  
A61P25/28 A61P29/00 A61P25/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | WO 02/083656 A2 (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES, FR) 24 October 2002 (2002-10-24)<br>claims 1-10; compounds 3, 79             | 1-10                  |
| X          | WO 01/26656 A2 (USA)<br>19 April 2001 (2001-04-19)<br>cited in the application<br>the whole document   | 1-10                  |
| X          | WO 03/009843 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES; AU) 6 February 2003 (2003-02-06)<br>compound 5                                | 1-5                   |
| P, X       | WO 2004/011402 A2 (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SCRA) 5 February 2004 (2004-02-05)<br>exemple 1, intermediaire 1.2) page 34 | 1-10                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2005

Date of mailing of the international search report

09/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2004 /002537

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see the supplementary sheet**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

~~Remark on Protest~~

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.



The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claims 1 (part.), 2, 3-10 (part.)

Butyl 2-[4-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]ethylcarbamate, its use and pharmaceutical compositions containing it.

2. Claims 1 (part.), 4-10 (all part.)

Compounds of examples 2, 5, 15, 16, 22 and 23 having a 10H-phenothiazin-2-yl group in position 4 of the thiazole ring.

3. Claims 1 (part.)-4-10 (all part.)

Compounds of examples 3, 4, 17 and 24 having a 10-phenoxazin-2-yl group in position 4 of the thiazole ring.

4. Claims 1 (part.), 3, 4-10 (all part.)

Compounds of examples 6, 8, 9, 12, 13, 14, 18, 19, 20, 25, 26 and 28 having a 2,6-diterbutyl-phenol group in position 4 of the thiazole ring.

5. Claims 1 (part.), 4-10 (part.)

Compounds of examples 7 and 10 having a 3,5-diterbutylphenyl group in position 4 of the thiazole ring.

6. Claims 1 (part.)-4-10 (all part.)

N-methyl-N-{{[4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]methyl}amine (example 11), its use and pharmaceutical compositions containing it.

7. Claims 1 (part.)-4-10 (all part.)

4-{2-[(methylamino)methyl]-1,3-thiazol-2-yl}benzene-1,2-diol (example 21), its use and pharmaceutical compositions containing it.

8. Claims 1 (part.), 4-10 (all part.)

4-(3,5-diterbutyl-4-methoxyphenyl)-2-(methoxymethyl)-1,3-thiazole (example 27), its use and pharmaceutical compositions containing it.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/002537

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02083656                               | A2 | 24-10-2002          | FR 2823208 A1              | 11-10-2002          |
|   |    |                     | CA 2443403 A1              | 24-10-2002          |
|   |    |                     | CZ 20033054 A3             | 12-05-2004          |
|   |    |                     | EP 1379514 A2              | 14-01-2004          |
|   |    |                     | HU 0303799 A2              | 01-03-2004          |
|   |    |                     | JP 2004531526 T            | 14-10-2004          |
|   |    |                     | MX PA03009194 A            | 17-02-2004          |
|   |    |                     | NO 20034524 A              | 29-10-2003          |
|   |    |                     | NZ 528645 A                | 26-11-2004          |
|   |    |                     | US 2005038087 A1           | 17-02-2005          |
|   |    |                     | ZA 200307750 A             | 26-07-2004          |
| WO 0126656                                | A2 | 19-04-2001          | FR 2799461 A1              | 13-04-2001          |
|   |    |                     | FR 2812546 A1              | 08-02-2002          |
|   |    |                     | AU 7796500 A               | 23-04-2001          |
|   |    |                     | BR 0014649 A               | 18-06-2002          |
|   |    |                     | CA 2388505 A1              | 19-04-2001          |
|   |    |                     | CN 1391474 A               | 15-01-2003          |
|   |    |                     | CZ 20021292 A3             | 16-10-2002          |
|   |    |                     | EP 1223933 A2              | 24-07-2002          |
|   |    |                     | EP 1228760 A2              | 07-08-2002          |
|   |    |                     | HU 0203841 A2              | 28-05-2003          |
|   |    |                     | JP 2003511416 T            | 25-03-2003          |
|   |    |                     | MX PA02003665 A            | 14-10-2003          |
|   |    |                     | NO 20021689 A              | 30-05-2002          |
|   |    |                     | NZ 518304 A                | 30-07-2004          |
|   |    |                     | NZ 533429 A                | 24-09-2004          |
|   |    |                     | PL 355147 A1               | 05-04-2004          |
|   |    |                     | US 2004132788 A1           | 08-07-2004          |
|   |    |                     | US 2005038087 A1           | 17-02-2005          |
| WO 03009843                               | A  | 06-02-2003          | FR 2827772 A1              | 31-01-2003          |
|   |    |                     | BR 0211423 A               | 17-08-2004          |
|   |    |                     | CA 2455635 A1              | 06-02-2003          |
|   |    |                     | EP 1414447 A1              | 06-05-2004          |
|   |    |                     | WO 03009843 A1             | 06-02-2003          |
|   |    |                     | JP 2005500337 T            | 06-01-2005          |
|   |    |                     | MX PA04000752 A            | 20-04-2004          |
|   |    |                     | US 2004248885 A1           | 09-12-2004          |
| WO 2004011402                             | A2 | 05-02-2004          | FR 2842808 A1              | 30-01-2004          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR2004/002537

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D277/28 C07D233/54 C07D417/04 A61K31/427 A61K31/417  
A61P25/28 A61P29/00 A61P25/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X           | WO 02/083656 A2 (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES, FR) 24 octobre 2002 (2002-10-24)<br>revendications 1-10; composés 3, 79     | 1-10                          |
| X           | WO 01/26656 A2 (USA)<br>19 avril 2001 (2001-04-19)<br>cité dans la demande<br>le document en entier   | 1-10                          |
| X           | WO 03/009843 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES; AU) 6 février 2003 (2003-02-06)<br>composé 5                                 | 1-5                           |
| P,X         | WO 2004/011402 A2 (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SCRA) 5 février 2004 (2004-02-05)<br>exemple 1, intermédiaire 1.2) page 34 | 1-10                          |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 mars 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/03/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Schuemacher, A

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

mande internationale n°  
PCT/FR2004/002537

## Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☒ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

## SUIITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1(part), 2,3-10(part)

2-[4-(4-aminophényl)-1H-imidazol-2-yl]éthylcarbamate de butyle, son utilisation et les compositions pharmaceutiques le contenant

2. revendications: 1(part), 4-10 (all part)

composés des exemples 2,5,15,16,22 et 23 ayant en position 4 du cycle thiazole un groupement 10H-phénothiazin-2-yl

3. revendications: 1(part)-4-10 (all part.)

composés des exemples 3,4,17 et 24 ayant en position 4 du cycle thiazole un groupement 10-phénoxazin-2-yl.

4. revendications: 1(part),3,4-10 (all part.)

composés des exemples 6,8,9,12,13,14,18,19,20,25,26 et 28 ayant en position 4 du cycle thiazole un groupement 2,6-diterbutyl-phenol.

5. revendications: 1(part),4-10(part)

Composés des exemples 7 et 10 ayant en position 4 du cycle thiazole un groupement 3,5-diterbutylphényl

6. revendications: 1(part)-4-10 (all part)

N-méthyl-N-{4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl}méthylamine (exemple 11), son utilisation et les compositions pharmaceutiques le contenant

7. revendications: 1(part)-4-10 (all part.)

4-{2-(méthylamino)méthyl-1,3-thiazol-2-yl}benzène-1,2-diol (exemple 21), son utilisation et les compositions pharmaceutiques le contenant

8. revendications: 1(part), -4-10-(all-part.)

4-(3,5-diterbutyl-4-méthoxyphényl)-2-(méthoxyméthyl)-1,3-thiazole (exemple 27), son utilisation et les compositions pharmaceutiques le contenant

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDiques SUR PCT/ISA/ 210

---

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/002537

| Document brevet cité,<br>au rapport de recherche |    | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|--|----|------------------------|---|------------------------|
| WO 02083656                                      | A2 | 24-10-2002             | FR 2823208 A1                           | 11-10-2002             |
|  |    |                        | CA 2443403 A1                           | 24-10-2002             |
|  |    |                        | CZ 20033054 A3                          | 12-05-2004             |
|  |    |                        | EP 1379514 A2                           | 14-01-2004             |
|  |    |                        | HU 0303799 A2                           | 01-03-2004             |
|  |    |                        | JP 2004531526 T                         | 14-10-2004             |
|  |    |                        | MX PA03009194 A                         | 17-02-2004             |
|  |    |                        | NO 20034524 A                           | 29-10-2003             |
|  |    |                        | NZ 528645 A                             | 26-11-2004             |
|  |    |                        | US 2005038087 A1                        | 17-02-2005             |
|  |    |                        | ZA 200307750 A                          | 26-07-2004             |
| WO 0126656                                       | A2 | 19-04-2001             | FR 2799461 A1                           | 13-04-2001             |
|  |    |                        | FR 2812546 A1                           | 08-02-2002             |
|  |    |                        | AU 7796500 A                            | 23-04-2001             |
|  |    |                        | BR 0014649 A                            | 18-06-2002             |
|  |    |                        | CA 2388505 A1                           | 19-04-2001             |
|  |    |                        | CN 1391474 A                            | 15-01-2003             |
|  |    |                        | CZ 20021292 A3                          | 16-10-2002             |
|  |    |                        | EP 1223933 A2                           | 24-07-2002             |
|  |    |                        | EP 1228760 A2                           | 07-08-2002             |
|  |    |                        | HU 0203841 A2                           | 28-05-2003             |
|  |    |                        | JP 2003511416 T                         | 25-03-2003             |
|  |    |                        | MX PA02003665 A                         | 14-10-2003             |
|  |    |                        | NO 20021689 A                           | 30-05-2002             |
|  |    |                        | NZ 518304 A                             | 30-07-2004             |
|  |    |                        | NZ 533429 A                             | 24-09-2004             |
|  |    |                        | PL 355147 A1                            | 05-04-2004             |
|  |    |                        | US 2004132788 A1                        | 08-07-2004             |
|  |    |                        | US 2005038087 A1                        | 17-02-2005             |
| WO 03009843                                      | A  | 06-02-2003             | FR 2827772 A1                           | 31-01-2003             |
|  |    |                        | BR 0211423 A                            | 17-08-2004             |
|  |    |                        | CA 2455635 A1                           | 06-02-2003             |
|  |    |                        | EP 1414447 A1                           | 06-05-2004             |
|  |    |                        | WO 03009843 A1                          | 06-02-2003             |
|  |    |                        | JP 2005500337 T                         | 06-01-2005             |
|  |    |                        | MX PA04000752 A                         | 20-04-2004             |
|  |    |                        | US 2004248885 A1                        | 09-12-2004             |
| WO 2004011402                                    | A2 | 05-02-2004             | FR 2842808 A1                           | 30-01-2004             |